



日本特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2000年 6月20日

出願番号

Application Number:

特願2000-185405

出願人

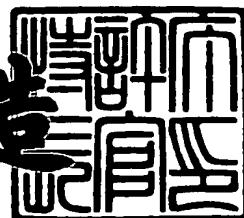
Applicant(s):

セントラル硝子株式会社

2001年 5月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3043315

【書類名】 特許願

【整理番号】 00K1026

【提出日】 平成12年 6月20日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C211/27

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台2805番地 セントラル硝子
株式会社化学研究所内

【氏名】 石井 章央

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台2805番地 セントラル硝子株
式会社化学研究所内

【氏名】 栗山 克

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台2805番地 セントラル硝子
株式会社化学研究所内

【氏名】 安本 学

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台2805番地 セントラル硝子株
式会社化学研究所内

【氏名】 金井 正富

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台2805番地 セントラル硝子
株式会社化学研究所内

【氏名】 速水 崇

【特許出願人】

【識別番号】 000002200

【氏名又は名称】 セントラル硝子株式会社

【代理人】

【識別番号】 100108671

【弁理士】

【氏名又は名称】 西 義之

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013837

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

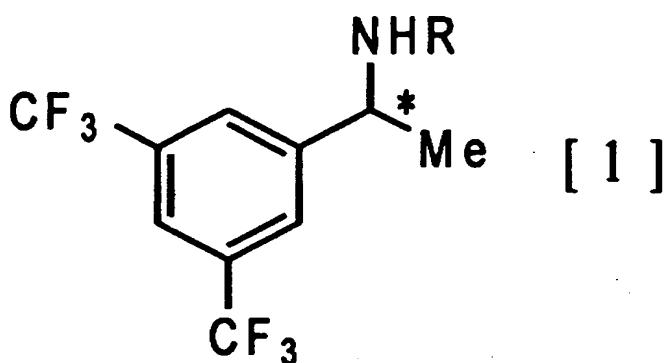
【書類名】明細書

【発明の名称】光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類の精製方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式[1]

【化1】



[式中、Rは、水素、ベンジル基、アリル基またはC*HMeArで示される光学活性 α -アリールエチル基を表し、Arは、フェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、*は、不斉炭素を表す]で示される光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類を無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することを特徴とする精製方法。

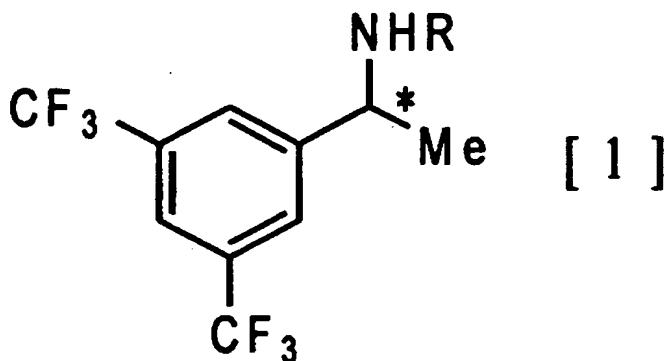
【請求項2】無機酸が、塩酸である請求項1に記載した精製方法。

【請求項3】有機酸が、p-トルエンスルホン酸、光学活性酒石酸、光学活性マンデル酸よりなる群から選ばれる請求項1に記載した精製方法。

【請求項4】一般式[1]の*の立体化学が、R体またはS体である請求項1乃至請求項3のいずれかに記載した精製方法。

【請求項5】一般式[1]

【化2】



【式中、Rは、水素、ベンジル基、アリル基またはC*HMeArで示される光学活性 α -アリールエチル基を表し、Arは、フェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、*は、不斉炭素を表す】で示される光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類の無機酸または有機酸の塩。

【請求項6】 無機酸が、塩酸である請求項5に記載した塩。

【請求項7】 有機酸が、p-トルエンスルホン酸、光学活性酒石酸、光学活性マンデル酸よりなる群から選ばれる請求項5に記載した塩。

【請求項8】 一般式〔1〕の*の立体化学が、R体またはS体である請求項5乃至請求項7のいずれかに記載した塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬および農薬の重要な中間体である光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを高い光学純度で得るための精製方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン

は、医薬および農薬の重要な中間体である。該光学活性アミンの製造方法に関しては、J. Am. Chem. Soc., 112, 5741(1990)に1件報告されているのみで、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2039(1985)記載のオキシム誘導体の不斉還元を参考にして合成している。しかしながら、その光学純度は71%ee(S)と中程度で、化学収率も15%と低く、該光学活性アミンを高い光学純度で得るための工業的に簡便で且つ効率の良い製造方法ではなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン自体、または、その合成中間体を無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することにより、高い光学純度の α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを得ることである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

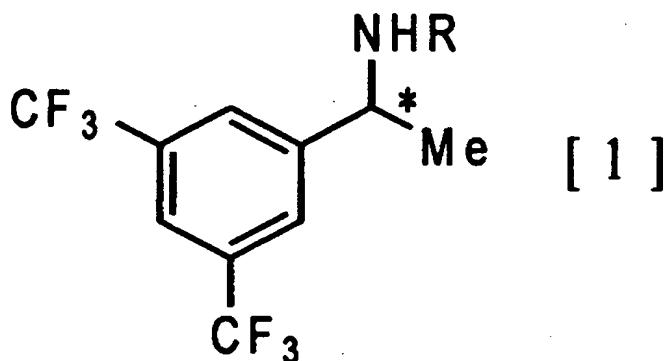
本発明者等は、上記の課題を解決すべく銳意検討を行った結果、光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン自体、または、その合成中間体を無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することにより、高い光学純度の α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンが得られることを明らかにした。

【0005】

すなわち、本発明は、一般式〔1〕

【0006】

【化3】



【0007】

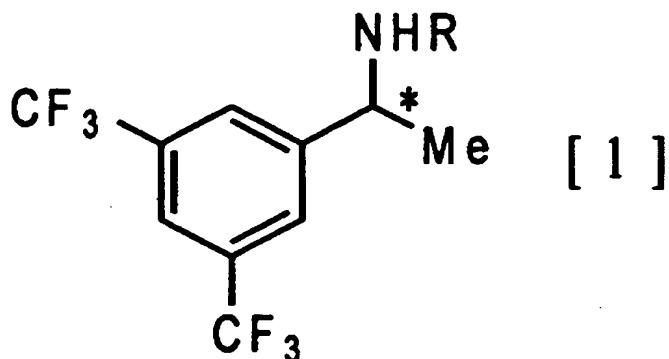
[式中、Rは、水素、ベンジル基、アリル基またはC*HMeArで示される光学活性α-アリールエチル基を表し、Arは、フェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、*は、不斉炭素を表す]で示される光学活性α-メチルビス-3,5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類を無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することを特徴とする精製方法である。

【0008】

また、本発明は、一般式 [1]

【0009】

【化4】



【0010】

[式中、Rは、水素、ベンジル基、アリル基またはC*HMeArで示される光学活性 α -アリールエチル基を表し、Arは、フェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、*は、不斉炭素を表す]で示される光学活性 α -メチルービス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類の無機酸または有機酸の塩である。

【0011】

【発明の実施の形態】

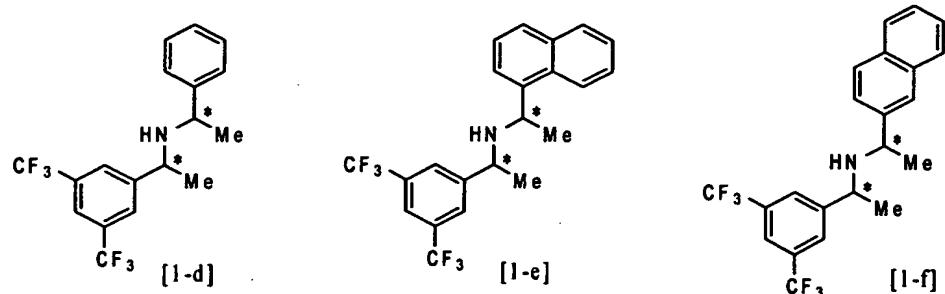
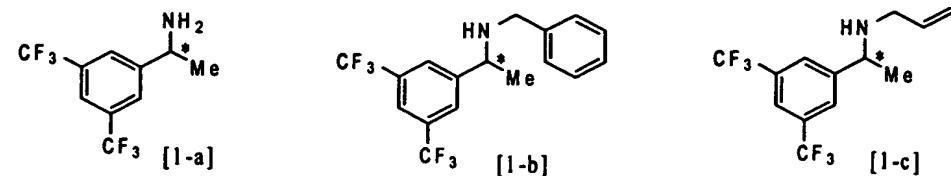
以下、本発明の光学活性 α -メチルービス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類の精製方法について詳細に説明する。

【0012】

本発明の一般式[1]で示される光学活性 α -メチルービス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類としては、どのような方法で製造されたものでもよく、下式に示す6化合物を挙げることができる。その中でも、 α -メチルービス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン自体(1-a)、N-ベンジル体(1-b)、N- α -フェニルエチル体(1-d)がより好ましい。
 *は、不斉炭素を表し、1-a、1-bおよび1-cの立体化学にはR体またはS体があり、その光学純度が10%ee以上のものを用いることができる。また、1-d、1-eおよび1-fの立体化学にはR-R体、S-R体、R-S体またはS-S体の組み合わせがあり(ハイフンの前に示した絶対配置は、 α -メチルービス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジル基側の絶対配置を表し、ハイフンの後に示した絶対配置は、キラル補助剤である α -アリールエチル基側の絶対配置を表し、通常、98%ee以上のR体またはS体のキラル補助剤を用いる)、そのジアステレオマー過剰率が10%de以上のものを用いることができる。

【0013】

【化5】



【0014】

本発明で用いられる無機酸としては、炭酸、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、沃化水素酸、リン酸、ホウ酸、過塩素酸等を挙げることができる。その中でも、塩酸がより好ましい。

【0015】

本発明で用いられる有機酸としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロヘキサンカルボン酸、オクタン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸等のアルキルカルボン酸類、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、フルオロ酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ブロモ酢酸、ヨード酢酸、2-クロロプロピオン酸、3-クロロプロピオン酸等のハロアルキルカルボン酸類、アクリル酸、クロトン酸、シトラコン酸、マレイン酸、フマル酸、c i s または t r a n s -ケイ皮酸等の不飽和カルボン酸類、安息香酸、o, m または p -トルイル酸、o, m または p -フルオロ安息香酸、o, m または p -クロロ安息香酸、o, m または p -ブロモ安息香酸、o, m または p -ヨード安息香酸、o, m または p -ヒドロキシ安息香酸、o, m または p -アニス酸、o, m または p -アミノ安息香酸、o, m または p -ニトロ安息香酸、o, m または p -シアノ安息香酸、o, m または p -ベンゼンジカルボン酸、 α , β または γ -ピコリン酸、2, 6-ピリジンジカルボン酸等を挙げることができる。

ルボン酸、1または2-ナフトエ酸等の芳香族カルボン酸類、メタンスルホン酸、クロロメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-フェノールスルホン酸等のスルホン酸類、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、2-フェニルプロピオン酸、マンデル酸、カンファー酸、シス-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸等の光学活性カルボン酸類、フェニルエタンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の光学活性スルホン酸類、2, 2'-(1, 1'-ビナフチル)リン酸等の光学活性リン酸類、4-アミノ酪酸、フェニルグリシン、アスパラギン酸等の光学活性アミノ酸類、ピログルタミン酸、N-アセチル-3, 5-ジブロモ-チロシン、N-アシルフェニルアラニン、N-アシル-アスパラギン酸、N-アシルグルタミン酸、N-アシルプロリン等の光学活性N-アシルアミノ酸類(N-アシル基としては、アセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等を表す)、その他の有機酸としては、ギ酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、シアノ酢酸、クエン酸、グリコール酸、グリオキシル酸、ピルビン酸、レブリン酸、オキサロ酢酸、メルカプト酢酸、フェノキシ酢酸、ピクリン酸等を挙げることができる。光学活性カルボン酸類、光学活性スルホン酸類、光学活性リン酸類、光学活性アミノ酸類または光学活性N-アシルアミノ酸類には、光学異性体が存在するが、両方の光学異性体を用いることができる。その中でも、p-トルエンスルホン酸、光学活性酒石酸、光学活性マンデル酸がより好ましい。

【0016】

本発明で用いられる酸の使用量としては、一般式〔1〕で示される光学活性 α -メチル-ビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類に対して、0.3モル当量以上使用すればよく、0.3~5モル当量が好ましく、特に、0.3~2モル当量がより好ましい。

【0017】

本発明の塩の調製方法は、光学活性 α -メチル-ビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類と酸の組み合わせにより適宜決めればよく、通常、再結晶溶媒に該光学活性アミン類と酸を直接加え混合することにより、または、

それぞれの溶液を予め準備し溶液同士を混合することにより調製することができる。

【0018】

本発明で用いられる再結晶溶媒としては、光学活性 α -メチルビス-3, 5-（トリフルオロメチル）ベンジルアミン類、酸またはその塩と反応しないものであれば、特に制限はなく、精製前の光学純度またはジアステレオマー過剰率、または、目標とする精製後の光学純度またはジアステレオマー過剰率および回収率等により適宜決めればよい。かかる再結晶溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、c-ヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサン等のエーテル系、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系、水等を挙げることができる。その中でも、n-ヘキサン、n-ヘプタン、トルエン、塩化メチレン、t-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、i-プロパノールがより好ましい。これらの溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

【0019】

本発明で用いられる再結晶溶媒の使用量としては、精製前の塩が、熱時、完全にまたは部分的に溶解する範囲であれば、特に制限はなく、精製前の光学純度またはジアステレオマー過剰率、または、目標とする精製後の光学純度またはジアステレオマー過剰率および回収率等により適宜決めればよい。通常、一般式〔1〕で示される光学活性 α -メチルビス-3, 5-（トリフルオロメチル）ベンジルアミン類の塩に対して、1容量以上使用すればよく、1~100容量が好ましく、特に、1~50容量がより好ましい。

【0020】

本発明の再結晶操作においては、種結晶を添加することにより、円滑に且つ効率良く結晶を析出させることができる。用いられる種結晶の使用量としては、精製前の塩に対して、 $1/10 \sim 1/10000$ 重量の添加が好ましく、特に、 $1/20 \sim 1/1000$ 重量の添加がより好ましい。

【0021】

本発明の再結晶操作の温度条件は、使用する溶媒の沸点および凝固点により適宜決めることができ、通常、室温（25°C）から再結晶溶媒の沸点付近の温度で、精製前の塩を溶解させ、-40～80°Cで結晶を析出させることができる。

【0022】

本発明においては、析出した結晶の光学純度またはジアステレオマー過剰率が向上するため、析出した結晶を濾過等で回収することにより、高い純度の α -メチルビス-3, 5-（トリフルオロメチル）ベンジルアミン類の塩を得ることができる。また、再結晶操作を繰り返すことにより、さらに高い純度のものを得ることができる。得られた塩が、 $1-a$ の塩の場合には、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ性水溶液で中和し、有機溶媒で抽出することにより、高い光学純度の α -メチルビス-3, 5-（トリフルオロメチル）ベンジルアミンを回収することができる。

【0023】

また、 $1-b \sim 1-f$ の塩の場合には、塩のままで、または、アルカリ性水溶液で遊離塩基にした後で、加水素分解等の脱保護反応により、ラセミ化することなく、目的とする高い光学純度の α -メチルビス-3, 5-（トリフルオロメチル）ベンジルアミンを得ることができる（塩のままで脱保護反応を行った場合には、反応終了後、アルカリ性水溶液で中和し、有機溶媒で抽出することにより、該光学活性アミンを遊離塩基として回収することができる。また、得られた該光学活性アミンの粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等により、精製することができる。

【0024】

【実施例】 以下、実施例により、本発明の実施の形態を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0025】

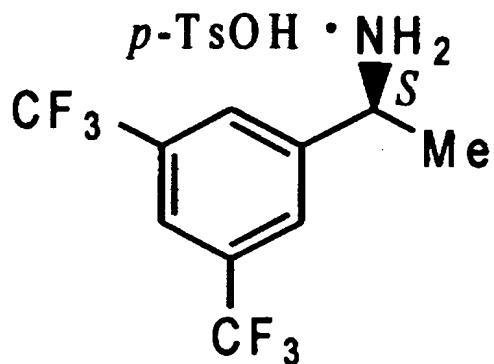
実施例に示した光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンの絶対配置は、旋光度の実測値の符号と文献値の符号を比較して決定した。また、合成中間体の絶対配置は、加水素分解による脱保護反応を行い、該光学活性アミンに変換して決定した。実施例および参考例にある% d e、% e e は、それぞれジアステレオマー過剰率、エナンチオマー過剰率を表し、キラルGC (CP-Chirasil-Dex CB) により決定した。

【0026】

【実施例1】/1-a の p-トルエンスルホン酸塩による再結晶精製
 トルエン 6. 5 ml に、光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (1-a、エナンチオマー比/S体: R体 = 7. 4 : 1) 1. 02 g (3. 97 mmol, 1 eq) と p-トルエンスルホン酸・一水和物 0. 68 g (3. 59 mmol, 0. 9 eq) を加え、60~70°Cで30分間攪拌し、n-ヘキサン 6 ml を加え、室温まで放冷後、一日間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 0. 20 g と母液 1. 44 g を得た。それぞれの e e は、0. 5 N-NaOH 水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、82. 7% e e (メジャータイプは S 体)、74. 2% e e (メジャータイプは S 体) であった。

【0027】

【化6】



【0028】

¹H-NMR (TMS, DMSO) : 1. 54 (d, 6. 8 Hz, 3 H)、2. 28 (s, 3 H)、4. 69 (q, 6. 8 Hz, 1 H)、7. 10 (d, 8. 3 Hz, 2 H)、7. 46 (d, 8. 3 Hz, 2 H)、8. 17 (s, 1 H)、8. 23 (s, 2 H)、8. 30 (br, 3 H)。

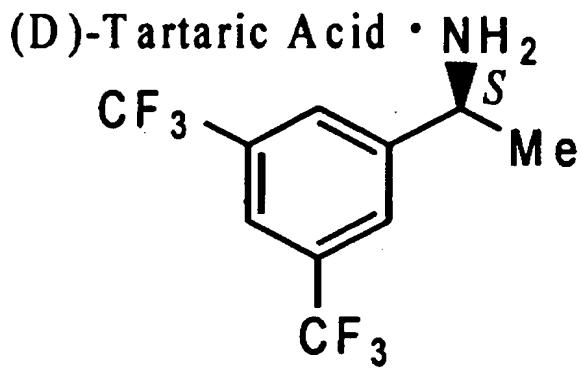
【0029】

【実施例2】／1-aの(D)-酒石酸塩による再結晶精製

メタノール30mlに、光学活性α-メチル-ビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(1-a、エナンチオマー比/S体:R体=7. 4:1)0. 94g(3. 64mmol, 1eq)と(D)-酒石酸0. 55g(3. 64mmol, 1eq)を加え、還流下30分間攪拌し、室温まで放冷後、半日放置した。析出した結晶を濾過し、少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶1. 01gと母液0. 48gを得た。それぞれのeeは、0. 5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、それぞれ91. 4%ee(メジャータイプはS体)、43. 8%ee(メジャータイプはS体)であった。

【0030】

【化7】



【0031】

¹H-NMR (TMS, DMSO) : 1. 45 (d, 6. 8 Hz, 3 H)、3.

9.2 (s, 2 H)、4.52 (q, 6.8 Hz, 1 H)、8.08 (s, 1 H)
、8.19 (s, 2 H)。

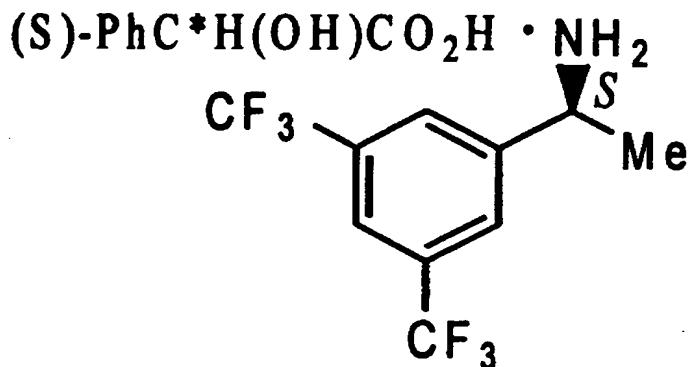
【0032】

【実施例3】／1-aの(S)-マンデル酸塩による再結晶精製

トルエン3 mlに、光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(1-a、エナンチオマー比/S体:R体=3.8:1)0.64 g (2.49 mmol, 1 eq)と(S)-マンデル酸0.17 g (1.12 mmol, 0.45 eq)を加え、還流下30分間攪拌し、n-ヘキサン1.5 mlを加え、室温まで放冷後、冷蔵庫で2日間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶0.53 gと母液0.28 gを得た。それぞれのeeは、0.5 N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、96.1%ee(メジャータイプはS体)、4.7%ee(メジャータイプはS体)であった。

【0033】

【化8】



【0034】

¹H-NMR (TMS, DMSO) : 1.39 (d, 6.8 Hz, 3 H)、4.41 (q, 6.8 Hz, 1 H)、4.71 (d, 2.0 Hz, 1 H)、7.19 (t, 7.3 Hz, 1 H)、7.26 (t, 7.3 Hz, 2 H)、7.36 (d

、 7. 3 Hz、 2 H) 、 8. 01 (s、 1 H) 、 8. 15 (s、 2 H) 。

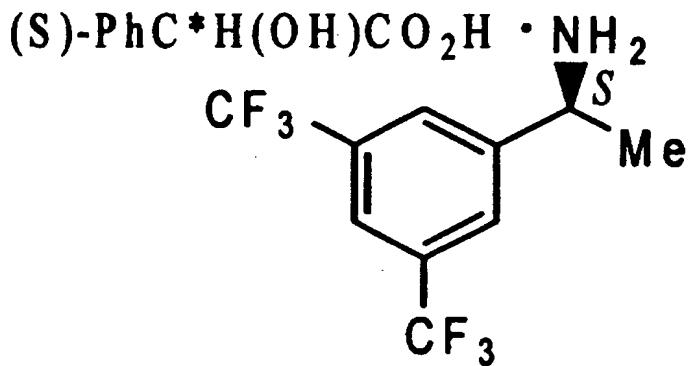
【0035】

【実施例4】 / 1-a の (S) -マンデル酸塩による再結晶精製

トルエン 4. 5 ml に、 光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル) ベンジルアミン (1-a、 エナンチオマー比/S体: R体 = 8. 8 : 1) 0. 80 g (3. 10 mmol, 1 eq) と (S) -マンデル酸 0. 47 g (3. 09 mmol, 1 eq) を加え、 還流下 30 分間攪拌し、 n-ヘキサン 1. 8 ml を加え、 室温まで放冷後、 種結晶を加え、 3 時間放置した。析出した結晶を濾過し、 少量の n-ヘキサンで洗浄し、 真空乾燥後、 下式に示す構造の結晶 0. 89 g と母液 0. 35 g を得た。それぞれの ee は、 0. 5 N -NaOH 水溶液で遊離塩基にして、 キラル GC 分析したところ、 90. 7% ee (メジャーボディは S 体) 、 58. 1% ee (メジャーボディは S 体) であった。

【0036】

【化9】



【0037】

¹H-NMRスペクトルは実施例3と同じものを示した。

【0038】

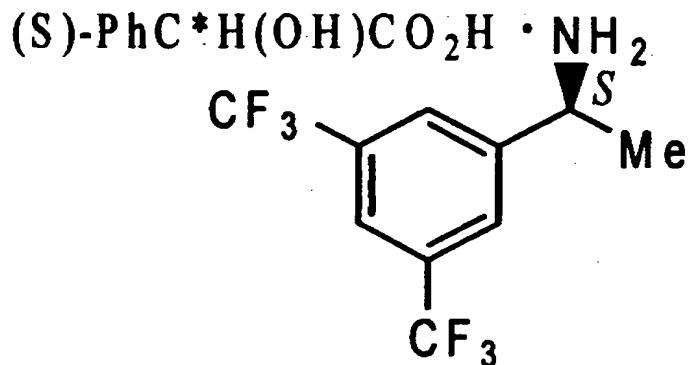
【実施例5】 / 1-a の (S) -マンデル酸塩による再結晶精製

トルエン 10 ml に、 光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル) ベンジルアミンの (S) -マンデル酸塩 (1-a · (S) -マンデル酸塩、

エナンチオマー比／S体：R体 = 95.5 : 4.5) 0.89 g を加え、80°C で30分間攪拌し、室温まで放冷後、1時間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のトルエンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 0.71 g と母液 0.18 g を得た。それぞれのeeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、99.7%ee (メジャーベースはS体)、82.7%ee (メジャーベースはS体) であった。

【0039】

【化10】



【0040】

¹H-NMRスペクトルは実施例3と同じものを示した。

【0041】

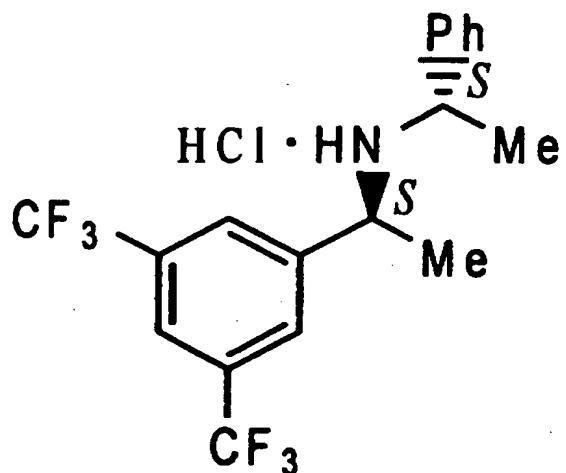
[実施例6] / 1-d の塩酸塩による再結晶精製

メタノール 20 ml に、光学活性 α -メチル-ビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類 (1-d、ジアステレオマー比/S-S体: R-S体 = 7.5 : 1) 2.32 g (6.43 mmol) を溶解し、氷冷下、10% 塩酸メタノールを過剰量加え、同温度で30分間攪拌し、濃縮、真空乾燥後、1-d の塩酸塩の粗生成物を定量的収率で得た。粗生成物に、n-ヘキサン-エタノールの混合溶液 (50:1) 30 ml を加え、50°C で30分間攪拌洗浄し、室温まで放冷後、一晩放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.98 g と母液 0.58 g を得た。それ

そのd.e.は、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、それぞれ82.4% d.e. (メジャータイプはS-S体)、54.7% d.e. (メジャータイプはS-S体)であった。

【0042】

【化11】



【0043】

¹H-NMR (TMS, DMSO) : 1. 58 (d, 6. 8 Hz, 3 H)、1. 62 (d, 6. 8 Hz, 3 H)、3. 99 (q, 6. 8 Hz, 1 H)、4. 28 (q, 6. 8 Hz, 1 H)、7. 25-7. 48 (m, 5 H)、8. 13 (s, 3 H)、10. 22 (br, 1 H)、10. 53 (br, 1 H)。

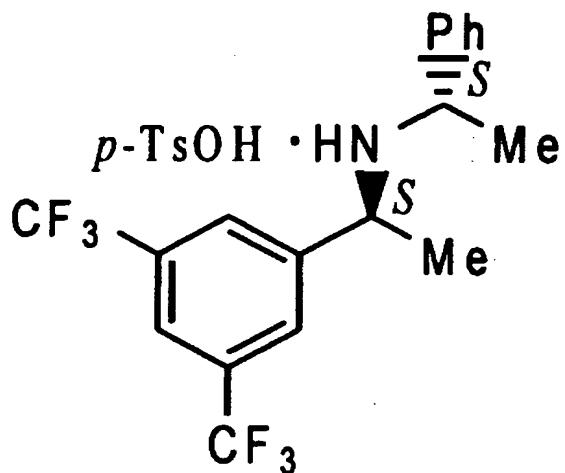
【0044】

【実施例7】 / 1-d の p-トルエンスルホン酸塩による再結晶精製
 t-ブチルメチルエーテル42mlに、光学活性α-メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類 (1-d、ジアステレオマー比/S-S体: R-S体 = 7. 5 : 1) 3. 04 g (8. 42 mmol, 1eq) と p-トルエンスルホン酸・一水和物 1. 60 g (8. 42 mmol, 1eq) を加え、

60°Cで40分間攪拌し、n-ヘキサン72mlを加え、室温まで放冷後、種結晶を加え、一晩放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶3.12gと母液1.37gを得た。それぞれのd.e.は、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、それぞれ99.3%d.e.（メジャータイプはS-S体）、16.6%d.e.（メジャータイプはS-S体）であった。

【0045】

【化12】



【0046】

¹H-NMR (TMS, DMSO) : 1.55 (d, 6.0Hz, 3H), 1.58 (d, 6.0Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.29 (q, 6.0Hz, 1H), 4.54 (q, 6.0Hz, 1H), 7.11 (d, 8.0Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.47 (d, 8.0Hz, 2H), 8.10 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 9.41 (br, 2H)。

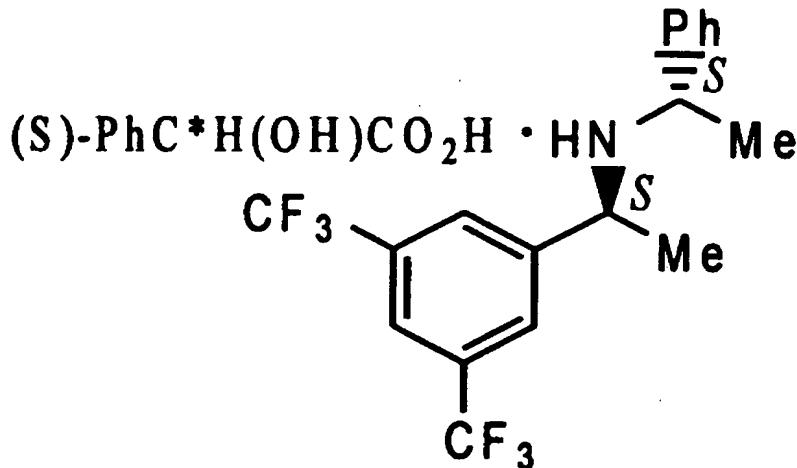
【0047】

【実施例8】/1-dの(S)-マンデル酸塩による再結晶精製

トルエン 1 m l に、光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類 (1-d、ジアステレオマー比/S-S体: R-S体 = 7:1) 0.81 g (2.23 mmol、1 eq) と (S)-マンデル酸 0.34 g (2.23 mmol、1 eq) を加え、60°Cで30分間攪拌し、n-ヘキサン 6 m l を加え、室温まで放冷後、一晩放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 0.99 g と母液 0.12 g を得た。それぞれの d.e. は、0.5 N-NaOH 水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、それぞれ 77.2% d.e. (メジャーベースは S-S 体)、57.8% d.e. (メジャーベースは S-S 体) であった。

【0048】

【化13】



【0049】

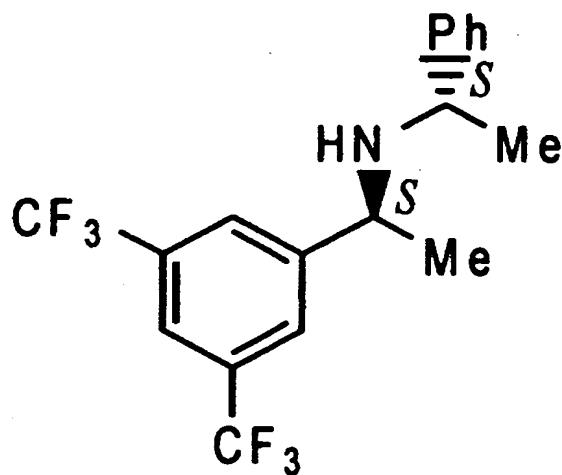
¹H-NMR (TMS、DMSO) : 1.19 (d, 6.4 Hz, 3 H)、1.23 (d, 6.4 Hz, 3 H)、3.29 (q, 6.4 Hz, 1 H)、3.60 (q, 6.4 Hz, 1 H)、4.99 (s, 1 H)、7.07-7.46 (m, 10 H)、7.92 (s, 2 H)、7.94 (s, 1 H)。

【0050】

【参考例1】/精製した1-d・p-トルエンスルホン酸塩の光学活性 α -メチルービス-3,5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンへの変換
 トルエン50mlに、実施例7を参考にして精製した光学活性 α -メチルービス-3,5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類のp-トルエンスルホン酸塩(1-d・p-トルエンスルホン酸塩、99.6%de、メジャータイプはS-S体)13.3g(24.95mmol, 1eq)と0.5N-NaOH水溶液100ml(50mmol, 2eq)を加え、室温で30分間攪拌し、静定分液後、回収水層をトルエンで抽出し、合わせた回収有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の1-dを定量的収率で得た。

【0051】

【化14】



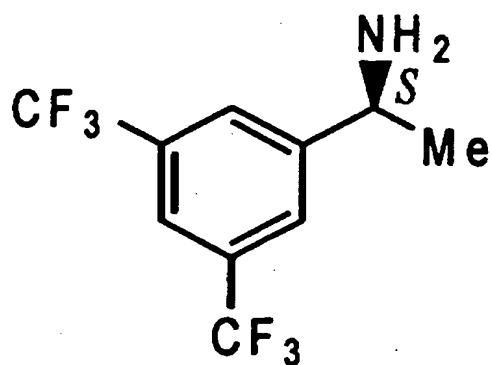
【0052】

得られた1-dをメタノール26mlに溶解し、5%パラジウム/活性炭(50重量%含水)0.45g(5重量%)を加え、水素圧を0.2MPaに設定し、60°Cで22時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過し、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の(S)-1-aの粗生成物を定量的収率で得た。粗生成物は、

単蒸留による精製（96-97°C/31mmHg）を行い、高純度品5.41gを得た（2ステップのトータル収率は84%）。GC純度およびeeは、それぞれ99.4%、99.4%eeであった。

【0053】

【化15】



【0054】

【発明の効果】

医薬および農薬の重要な中間体である光学活性 α -メチルビス-3,5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを工業的に簡便で且つ効率良く高い光学純度に精製できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

医薬および農薬の重要な中間体である光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを工業的に簡便で且つ効率良く高い光学純度に精製できる方法を提供する。

【解決の手段】

光学活性 α -メチルビス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン類を無機酸または有機酸の塩にして再結晶することにより高い光学純度に精製する。

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号 [000002200]

1. 変更年月日 1990年 8月24日

[変更理由] 新規登録

住 所 山口県宇部市大字沖宇部5253番地

氏 名 セントラル硝子株式会社